Laysa Miranda Formiga da Silva

Terapias para a leucemia mielóide aguda em crianças: Avanços recentes e perspectivas futuras

Gease ~ 2026

Laysa Miranda Formiga da Silva

Terapias para a leucemia mielóide aguda em crianças: Avanços recentes e perspectivas futuras

Gease ~ 2026

CONSELHO EDITORIAL

Patrício Borges Maracajá - UFCG
Tatiana Cristina Vasconcelos - UEPB
Ennio Artur Aires Porto Ferreira - UNIFIP
Aline Carla de Medeiros - UFCG
José Ozildo dos Santos - UFCG
Aline Carla de Medeiros - UFCG
José Givaldo de Sousa - UNIP/UNIFIP
Danielly Carneiro de Azevedo - UFCG
Fernando Kidelmar Dantas de Oliveira - UFCG
Jakson Luís Galdino Dourado - UNIFIP
Alecksandra Vieira de Lacerda - UFCG
Silvia Regina Gobbo Rodrigues - UnB
Juliana Roriz Aarestrup - IFMT
Marisa Artmann – IFMT
Ênnyo José Barros de Araújo - FRCG
Samara Campos de Assis - UNIFIP
Rosângela Vieira Freire – IFCE
Eriana Serpa Barreto - UFMT

FICHA CATALOGRÁFICA

Silva, Laysa Miranda Formiga da. **Terapias para a leucemia mielóide aguda em crianças**: Avanços recentes e perspectivas futuras. Campina Grande-PB: GEASE, 2026**.**

38 p.
Livro digital
ISBN 978-65-01-92072-6

1. Leucemia mieloide. 2. Crianças. 3. Terapias. 4. Tratamentos**.** I. Título. II. Autora.

Terapias para a leucemia mielóide aguda em crianças: Avanços recentes e perspectivas futuras

Sumário

Resumo..... 9

Abstract..... 13

Introdução..... 13

Métodos..... 17

Resultados e Discussão..... 21

Considerações Finais..... 31

Referências..... 33

Resumo

Objetivo: Investigar as novas terapias para leucemia mieloide aguda em crianças. Metodologia: Revisão integrativa da literatura, com pesquisa nas bases de dados National Library of Medicine and the National Institutes Health, Plataforma da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior de Educação Básica e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, entre os anos de 2018 a 2023. Após a utilização dos descritores em saúde "acute myeloid leukemia", “management”, “advances”, “pediatric”, aplicação de critérios de inclusão e de exclusão, foram selecionados 14 artigos. A pesquisa está avançando em direção a uma compreensão mais profunda da biologia da leucemia mieloide aguda, incluindo sua heterogeneidade e a presença de células-tronco leucêmicas quimiorresistentes. A compreensão aprimorada propicia o desenvolvimento de terapias mais direcionadas, que têm o potencial de eliminar as células-tronco leucêmicas e, portanto, reduzir a probabilidade de recidiva após uma resposta inicial à terapia.

Palavras-chave: Leucemia mieloide. Crianças. Terapias. Tratamentos.

Abstract

Objective: To understand the new therapies for acute myeloid leukemia in children. Methodology: Integrative literature review, with a search in the National Library of Medicine and the National Institutes Health (PubMed) databases, the Platform of the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel for Basic Education (CAPES) and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), between the years 2018 to 2023. After using the health descriptors "acute myeloid leukemia", "management", "advances", "pediatric", applying inclusion and exclusion criteria, 14 articles were selected. Research is advancing towards a deeper understanding of the biology of acute myeloid leukemia, including its heterogeneity and the presence of chemoresistant leukemic stem cells. This improved understanding is informing the development of more targeted therapies, which have the potential to eliminate leukemic stem cells and therefore reduce the likelihood of relapse after an initial response to therapy.

Keywords: Myeloid leukemia. Children. Therapies. Treatments

Introdução

Segundo Whiteley et al. (2021), a leucemia é uma categoria abrangente de doenças hematopoiéticas malignas que variam em termos de morfologia, características clínicas, imunofenotipagem, anormalidades moleculares e citogenéticas, as quais elas podem ser divididas em leucemias mieloides ou linfoides, com subcategorias de agudas ou crônicas.

Na maioria das situações, os pacientes apresentam episódios de hemorragia que ocorrem de forma espontânea, afetando regiões como mucosa, pele, trato gastrointestinal, sistema nervoso central ou pulmões (NOLTE; LENGFELDER; HOFMANN, 2018).

A leucemia mieloide aguda na infância é responsável por 20% das leucemias pediátricas, com 5,1% dos pacientes com leucemia mieloide aguda sendo diagnosticados com menos de 20 anos de idade (National Cancer Institute, 2017).

O câncer durante a fase infantojuvenil, abrangendo crianças e adolescentes de zero a dezenove anos, é reconhecido como um desafio significativo para a saúde pública em escala global e, quando comparado à

sua prevalência em adultos, é tido como um evento incomum e notavelmente distinto (FELICIANO et al., 2018).

Lins (2017) enfatiza a relevância das pesquisas que analisam o perfil das crianças com LMA, uma vez que tais estudos são importantes para um melhor entendimento da doença e da população afetada. Essa abordagem não beneficia apenas a qualidade do atendimento, mas também resulta em melhorias significativas na sobrevivência desses indivíduos.

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2019), as leucemias representam cerca de 2% dos novos casos de câncer no país, com uma taxa de mortalidade de 3,46%. Estima-se que anualmente, durante o triênio 2020- 2022, ocorram 5.920 novos casos de leucemia em homens e 4.890 em mulheres (INCA, 2019).

Entre os anos de 2008 a 2021, as hospitalizações por leucemias resultaram em despesas superiores a 26,4 milhões de reais para o sistema de saúde público no Brasil. Esses custos ultrapassaram os custos com internacionais relacionados ao câncer de próstata e se aproximaram dos custos com internacionais por câncer de mama, neoplasias mais comuns em homens e mulheres (INCA, 2021).

Em virtude do crescente diagnóstico de LMA em crianças, associado ao impacto psicossocial e à necessidade de avanços terapêuticos direcionados à infância, o objetivo deste estudo é investigar as novas terapias para leucemia mieloide aguda em crianças.

Método

Este estudo foi classificado como quantitativo e emprega a metodologia de Revisão Integrativa da Literatura (RIL), que é uma estratégia de pesquisa que permite reunir e avaliar sistematicamente os resultados de estudos anteriores em uma determinada área de interesse (SOUSA; BEZERRA; EGYPTO, 2023).

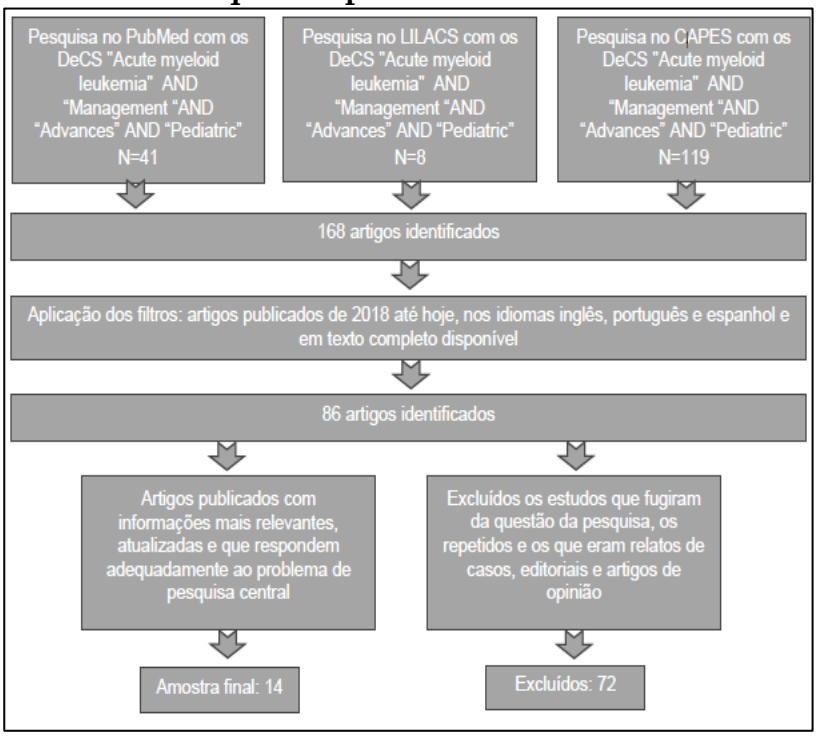
Seguindo os passos preconizados pelos autores, a problemática da revisão de literatura consistiu em: "Quais as terapias para leucemia mieloide aguda em crianças?"

Para a coleta dos dados, foram utilizadas as bases de dados National Library of Medicine and the National Institutes Health (PubMed), Plataforma da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior de Educação Básica (CAPES) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Essas bases são reconhecidas pela sua abrangência e qualidade de conteúdo na área de saúde e educação, respectivamente, e foram selecionadas com o objetivo de obter uma amostra ampla e representativa da literatura disponível sobre o tema de interesse.

Para garantir a representatividade e a validade da pesquisa, foram adotados critérios rigorosos para determinação da população e amostra a serem analisadas. Utilizou-se o Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para definir os termos de busca, que incluem "acute myeloid leukemia", “management”, “advances”, “pediatric”, todos conectados com o operador booleano AND. A busca na National Library of Medicine and the National Institutes Health (PUBMED) sem filtros, resultou em 41 artigos, enquanto no Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de

Pessoal de Nível Superior (CAPES), sem filtros, foram encontrados 119 artigos e 8 resultados na Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS). Após a aplicação de filtros, incluindo a restrição de idioma e data de publicação, foram obtidos 25 no PubMed, 58 artigos no CAPES, 3 na LILACS que atenderam aos critérios de inclusão, disponibilidade do texto completo em língua portuguesa, inglesa ou espanhola, a data de publicação, que deve ser entre os anos de 2018 e 2023, e aos critérios de exclusão, os que não estão diretamente relacionados ao problema de pesquisa em questão e os artigos duplicados nas bases de dados. Restando, por fim, 9 artigos no CAPES e 6 artigos no PubMed, totalizando 14 produções a serem analisadas e sintetizadas.

Fluxograma 1: Etapas seguidas para seleção dos artigos que compõem esse estudo



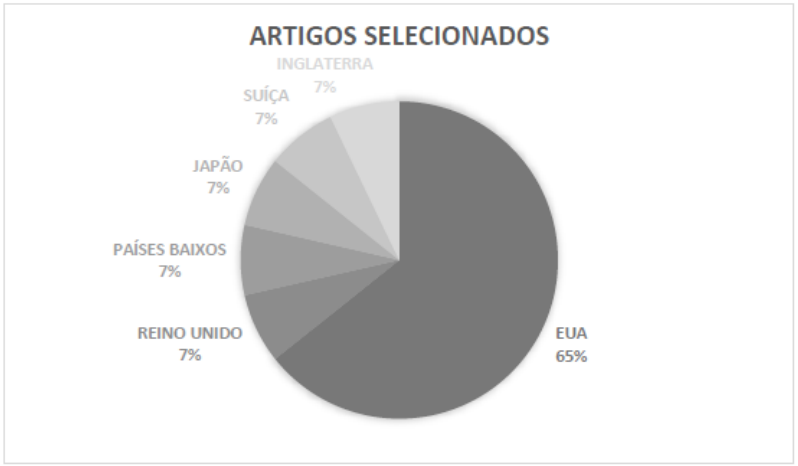
Fonte: Autoria Própria, Patos, PB, 2023.

O objetivo principal da análise é identificar padrões, convergências e divergências entre os estudos incluídos, bem como responder à questão de pesquisa proposta, fornecendo subsídios para a tomada de decisões na prática clínica, na gestão em saúde ou no desenvolvimento de novas pesquisas na área.

Resultados e Discussão

Quanto aos países das publicações, há predomínio do Estados Unidos da América representando 53,8% (n=7), seguido do Reino Unido com 2 artigos e 4 artigos divididos igualmente entre Japão, Países baixos, Suíça e Inglaterra (Figura 2).

Figura 2 - Países das publicações referente ao tratamento da Leucemia Mielóide Aguda em Crianças



Fonte: Autoria Própria, Patos, PB, 2023

Dos artigos selecionados, 64,28% (n = 9) estão na base de dados CAPES e em relação aos tipos de estudo houve uma maior prevalência dos estudos observacionais, equivalentes a 64,28% (n = 9), semelhantes às revisões de literatura, constituindo 35,7% (n=5) dos estudos da amostra. Quanto ao idioma de publicação, 100% (n=14) foram publicados em inglês. (Tabela 1).

Caracterização dos artigos selecionados quanto aos autores, ano, título, base de dados, periódico e tipo de estudo

AUTOR/ANO	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO	PAÍS	PERIÓDICO	BASE DE DADOS
Egan et al. (2021)	Treatment of acute myeloid leukemia in children: A practical perspective	Revisão integrativa da literatura	EUA	Pediatric Blood & Cancer	CAPES
Pommer et al. 2022	Decitabine and vorinostat with FLAG chemotherapy in pediatric relapsed/refractory AML: Report from the therapeutic advances in childhood leukemia and lymphoma (TACL) consortium	Estudo observacional	EUA	American Journal Of Hematology	CAPES
Brivio et al. (2022)	Targeted inhibitors and antibody immunotherapies: Novel therapies for paediatric leukaemia and lymphoma	Revisão de literatura	Reino Unido	European Journal Of Cancer	CAPES

Moritake et al. (2020)	The outcomes of relapsed acute myeloid leukemia in children: Results from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group AML-05R study	Estudo observacional	EUA	Pediatric Blood & Cancer	CAPES
Zarychta et al. (2023)	CAR-T Cells Immunotherapies for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia-Recent Advances	Revisão de literatura	EUA	Cancers	CAPES
Mendivil-Perez et al. (2020)	TPEN exerts selective anti-leukemic efficacy in ex vivo drugresistant childhood acute leukemia	Estudo observacional	Países Baixos	Biometals	CAPES
Imamura et al. (2018)	Nationwide survey of therapy-related leukemia in childhood in Japan	Estudo observacional	Japão	International Journal Of Hematology	CAPES
Versluijs et al. (2022)	Clofarabine-fludarabine-busulfan in HCT for pediatric leukemia: an effective, low toxicity, TBI-free conditioning regimen	Estudo observacional	EUA	Blood Advances	CAPES
Liu e Geyer (2023)	Pediatric Hematopathology in the era of advanced molecular diagnostics: what we know and how we can apply the updated classifications	Revisão de literatura	Suíça	Pathobiology	CAPES
Elgarten e Aplenc (2020)	Pediatric acute myeloid leukemia: updates on biology, risk stratification, and therapy	Revisão de literatura	Inglaterra	Current Opinion In Pediatrics	PubMed

Gaál et al. (2021)	Recent Advances in the Management of Pediatric Acute Myeloid Leukemia—Report of the Hungarian Pediatric Oncology-Hematology Group	Estudo observacional	EUA	Cancers	PubMed
Czogała et al. (2021)	Advances in the First Line Treatment of Pediatric Acute Myeloid Leukemia in the Polish Pediatric Leukemia and Lymphoma Study Group from 1983 to 2019	Estudo observacional	EUA	Cancers	PubMed
McCullough, Kuhn e Patnaik (2021)	Treatment advances for pediatric and adult onset neoplasms with monocytosis	Estudo observacional	EUA	Current Hematologic Malignancy Reports	PubMed
Short, Rytting e Cortes (2018)	Acute myeloid leukaemia	Estudo observacional	EUA	The Lancet	PubMed

Fonte: Autoria Própria, Patos, PB, 2023.

No que se refere aos achados para o tratamento da LMA em crianças, muito foi discutido sobre associação de quimioterápicos e fator estimulador de colônias de granulócitos, além da expressão gênica e transplante alogênico de células hematopoiéticas (Tabela 2).

Tabela 2 - Caracterização dos artigos selecionados quanto às novidades no tratamento da LMA

AUTOR/ANO	NOVIDADES NO TRATAMENTO DA LMA
Versluijs et al. (2022) Pommer et al. (2022) Moritake et al. (2020) Short, Rytting e Cortes (2018)	A associação de fludarabina, citarabina e fator estimulador de colônias de granulócitos (FLAG).
Egan et al. (2021) Liu e Geyer (2023) Elgarten e Aplenc (2020) Czogała et al. (2021)	Perfil de expressão gênica.
Imamura et al. (2018) McCullough, Kuhn e Patnaik (2021)	Transplante alogênico de células hematopoiéticas.
Mendivil-Perez et al. (2020)	Terapia de oxidação.
Brivio et al. (2022)	Terapia alvo.
Zarychta et al. (2023)	Utilização de células CAR-T.
Gaál et al. (2021)	Ácido trans-retinoico e trióxido de arsênico.

Fonte: Autoria Própria, Patos, PB, 2023.

Para promover um melhor manejo da leucemia mielóide em crianças, inclui-se a classificação de risco com base em análises genéticas, terapias-alvo como anticorpos monoclonais e inibidores de genes específicos, terapias de reintrodução, o uso de células CAR-T, terapias com TPEN, transplante de células-tronco hematopoiéticas, tratamento com CloFluBu, análise de perfil de expressão gênica, tratamento da leucemia promielocítica aguda e protocolos terapêuticos padronizados. Essas abordagens oferecem esperança para uma melhor resposta ao tratamento e

sobrevivência para pacientes com LMA-P. Além disso, enfatiza a importância de acelerar o desenvolvimento de terapias específicas para pacientes pediátricos com LMA-P e ressalta a relevância do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas como opção curativa.

Segundo Versluijs *et al*. (2022) e Moritake et al. (2020), a terapia celular hematopoiética com clofarabina-fludarabina-busulfano (CloFluBu) apresenta toxicidade limitada e uma sobrevida livre de eventos. A associação de decitabina, vorinostato, fludarabina, citarabina e G-CSF(FLAG) demonstra aumento de sobrevida e negatividade da doença residual em pacientes com leucemia mieloide aguda pediátrica recidivante/refratária (LMA R/R) (POMMER *et al.*, 2022).

O tratamento da leucemia mieloide aguda pediátrica utiliza uma indução multimedicamentosa à base de citarabina e antraciclina, seguida por quimioterapia consolidativa pós-remissão ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (SHORT; RYTTING; CORTES, 2018).

Muito vem sendo utilizado protocolos terapêuticos padronizados e sistematicamente modificados, com a consideração sucessiva de fatores prognósticos genéticos e avanços nos cuidados de suporte de indivíduos com LMA (CZOGALA et *al.*, 2021). Para Elgarten e Aplenc (2020), é importante a

identificação dos subgrupos que podem passar por terapias com menos ciclos de quimioterapia a partir da limitação da toxicidade. Tecnologias como o perfil de expressão gênica, além de auxiliar na identificação dos subgrupos de leucemia linfoide aguda, facilitarão a identificação genética distinta de LMA no futuro (LIU; GEYER, 2023).

Segundo Egan *et al.* (2021), como terapia para LMA, pode-se utilizar a classificação de risco com base numa deteção mais abrangente de mutações e transcrições de fusão através de métodos de sequenciação de nova geração, a avaliação da resposta precoce ao tratamento através da doença residual mensurável, a profilaxia antifúngica/antibiótica, a utilização do cardioprotetor dexrazoxano e a expansão de doadores adequados para o transplante de células estaminais hematopoiéticas.

Ademais, o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas provou ser eficaz e continua a ser a única opção curativa para pacientes com leucemia mielomonocítica na qual a regressão é improvável (MCCULLOUGH; KUHN; PATNAIK, 2021; IMAMURA *et al*., 2018).

Já Brivio *et al*. (2022), aborda sobre a terapia alvo, baseada em anticorpos monoclonais, como os componentes Flotetuzumab e Isatuximab; Inibição de

FLT3, como os componentes Midostaurin e Sorafenib; Inibição de IDH, como Enasidenib; Inibição de BCL2, como Venetoclax.

Mais um exemplo de avanço científico, a utilização de células CAR-T, comumente usada para leucemia linfoblástica aguda do tipo B, apresenta bons resultados para o tratamento de LMA. A taxa de sobrevivência relativa a 5 anos foi estimada em 31,7% (ZARYCHTA *et al.*, 2023).

Terapia com TPEN induz oxidação do peróxido de hidrogênio sensor de proteína DJ01, induz regulação positiva da proteína BH3, da proteína pró-apoptótica PUMA e do fator de transcrição p53 em todos os grupos leucêmicos agudos. Também reduziu a fosforilação da proteína c-ABL em um caso de LMA (MENDIVIL-PEREAZ *et al.*, 2020).

Além disso, a nova terapia de uso de ácido trans-retinoico e trióxido de arsênico, além de quimioterapia, apresentou bons resultados na leucemia promielocítica aguda, subtipo da LMA (GAÁL *et al.*, 2021).

A terapia de indução por quimioterapia é atualmente o tratamento mais reconhecido para LMA, sendo considerado altamente eficaz e envolve a administração de agentes químicos isolados ou combinados com o objetivo de controlar a doença e levar o paciente a um estado de remissão completa. A descoberta

proveniente de diversos estudos ressalta a necessidade de implementar terapias pós- remissão ou de consolidação, visando aprimorar as chances de cura e reduzir o risco de recaída (SANTOS *et al.*, 2019).

Embora a quimioterapia de indução possa promover a remissão completa da LMA em grande parte dos pacientes, uma proporção significativa pode sofrer recidiva da doença. Nesses casos, o Transplante de Células Tronco Hematopoiética (TCTH) é a única opção possível de cura (VIDAL *et al.*, 2017).

O desenvolvimento de futuras terapias para a leucemia mieloide aguda deve ser informado por uma maior compreensão da biologia da leucemia mieloide aguda, incluindo a sua heterogeneidade e natureza subclonal, bem como uma apreciação da presença de células estaminais leucêmicas que são geralmente quimiorresistentes e servem como um importante reservatório de doença que pode levar à recaída após a resposta inicial à terapia (Short; Rytting; Cortes, 2018).

As limitações do estudo incluem a falta de dados específicos para essa população, a heterogeneidade da LMA em crianças em comparação com adultos, a falta de ensaios clínicos específicos e a complexidade da biologia da LMA. Essas limitações destacam a complexidade do tratamento da LMA em crianças e a necessidade de pesquisas direcionadas a essa população.

Considerações Finais

Portanto, os objetivos desse estudo foram alcançados ao promover a compreensão das novas terapias para leucemia mieloide aguda em crianças, pois o desenvolvimento contínuo de terapias

inovadoras, incluindo anticorpos monoclonais, inibidores de FLT3, IDH, BCL2 e células CAR-T, está expandindo as opções terapêuticas disponíveis. Os avanços científicos discutidos nesta revisão indicam um cenário promissor para o tratamento da leucemia mieloide aguda em crianças. À medida que novas terapias continuam a ser desenvolvidas e refinadas, há uma perspectiva otimista para melhorar significativamente os resultados e a qualidade de vida dos pacientes pediátricos com LMA.

No entanto, é fundamental que esses avanços sejam acompanhados por pesquisas contínuas, trabalho interdisciplinar e acesso equitativo às terapias para garantir que todos os pacientes se beneficiem desses progressos significativos no campo da oncologia pediátrica.

Referências

BRIVIO, E.; BARUCHEL, A.; BEISHUIZEN, A.; BOURQUIN, J.P.; BROWN, P.A.; COOPER, T.; GORE, L.; KOLB, E.A.; LOCATELLI, F.; MAUDE, S.L. Targeted inhibitors and antibody immunotherapies: novel therapies for paediatric leukaemia and lymphoma. **European Journal Of Cancerv**. 164, p. 1-17, 2022.

CZOGAIA, M.; BALWIERZ, W.; PAWINSKA-WASIKOWSKA, K.; KSLASEK, T.; BUKOWSKA-STRAKOVA, K.; CZOGAIA, W.; SIKORSKA-FIC, B.; MATYSIAK, M.; SKALSKA-SADOWSKA, J.; WACHOWIAK, J. Advances in the First Line Treatment of Pediatric Acute Myeloid Leukemia in the Polish Pediatric Leukemia and Lymphoma Study Group from 1983 to 2019. **Cancers**, v. 13, n. 18, p. 1-18, 2021.

EGAN, G.; CHOPRA, Y.; MOURAD, S.; CHIANG, K.Y.; HITZLER, J. Treatment of acute myeloid leukemia in children: a practical perspective. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 68, n. 7, p. 1-13, 2021.

ELGARTEN, C.W.; APLENC, R. Pediatric acute myeloid leukemia: updates on biology, risk stratification, and therapy. **Current Opinion In Pediatrics**, v. 32, n. 1, p. 57-66, 2020.

FELICIANO S., et al. Incidência e mortalidade por câncer entre crianças e adolescentes: uma revisão narrativa. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2018; 64(3): 389-396.

GAÁL, Z.; JAKAB, Z.; KÁRAI, B.; UJFALUSI, A.; PETRÁS, M.; KÁLLAY, K.; KELEMEN, A.; SIMON, R.; KRIVÁN, G.; KOVÁCS, G.T. Recent Advances in the Management of Pediatric Acute Myeloid Leukemia - Report of the Hungarian Pediatric Oncology-Hematology Group. **Cancers**, v. 13, n. 20, p. 1-18, 2021.

Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019.

LINS, M.M. Perfil epidemiológico, incidência, mortalidade e sobrevida de crianças e adolescentes com leucemias em Pernambuco. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2017.

LIU, Y.C.; GEYER, J.T. Pediatric Hematopathology in the Era of Advanced Molecular Diagnostics: what we know and how we can apply the updated classifications. **Pathobiology**, p. 1-15, 2023.

MCCULLOUGH, K.B.; KUHN, A.K.; PATNAIK, M.M. Treatment advances for pediatric and adult onset neoplasms with monocytosis. **Current Hematologic Malignancy Reports**, v. 16, n. 3, p. 256-266, 2021.

MENDIVIL-PEREZ, M.; VELEZ-PARDO, C.; DAVID-YEPES, G.E.; FOX, J.E.; JIMENEZ-DEL-RIO, M. TPEN exerts selective anti-leukemic efficacy in ex vivo drug-resistant childhood acute leukemia. **Biometals**, v. 34, n. 1, p. 49-66, 2020.

MORITAKE, H.; TANAKA, S.; MIYAMURA, T.; NAKAYAMA, H.; SHIBA, N.; SHIMADA, A.; TERUI, K.; YUZA, Y.; KOH, K.; GOTO, H. The outcomes of relapsed acute myeloid leukemia in children: results from the japanese pediatric leukemia/lymphoma study group aml:05r study. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 68, n. 1, p. 1-8, 2020.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Cancer stat facts: leucemia-acute myeloid leukemia (AML). 2017. Disponível em: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html. Acesso em: 16 out. 2023.

NOLTE, F.; LENGFELDER, E; HOFMANN, W. Die akute Promyelozytenleukämie – Eine seltene, lebensbedrohliche Erkrankung mit hoher Heilungschance. **Hämatologie und Onkologie**, New York, v. 143, p. 152-156, 2018.

POMMERT, L.; SCHAFER, E.S.; MALVAR, J.; GOSSAI, N.; FLORENDO, E.; PULAKANTI, K.; HEIMBRUCH, K.; STELLOH, C.; CHI, Y.Y.; SPOSTO, R. Decitabine and vorinostat with FLAG chemotherapy in pediatric relapsed/refractory AML: report from the therapeutic

advances in childhood leukemia and lymphoma (tacl) consortium. **American Journal Of Hematology**, v. 97, n. 5, p. 613-622, 2022.

SANTOS, M. M. F. et al. Leucemia mieloide, aguda e crônica: diagnósticos e possíveis tratamentos. **Revista Saúde em Foco**, v. 1, n. 11, p. 279-294, maio 2019.

SHORT, N.J.; RYTTING, M.; CORTES, J. Acute myeloid leukaemia. **The Lancet**, v. 392, n. 10147, p. 593-606, 2018.

SOUSA, M.N.A.; BEZERRA, A.L.D.; EGYPTO, I.A.S. Trilhando o caminho do conhecimento: o método de revisão integrativa para análise e síntese da literatura científica. **Revista Observatório de La Economia Latinoamericana**, v.21, n.10, p. 18448-18483, 2023.

TAGA, T., TOMIZAWA, D., TAKAHASHI, H., ADACHI, S. Acute myeloid leukemia in children: current status and future directions. **Pediatrics Int**, 2016; 58: 71-80.

VERSLUIJS, A.B.; KONING, C.C.H.; LANKESTER, A.C.; NIERKENS, S.; KOLLEN, W.J.; BRESTERS, D.; LINDEMANS, C.A.; BOELENS, J.J.; BIERINGS, M. Clofarabine-fludarabine-busulfan in HCT for pediatric leukemia: an effective, low toxicity, tbi-free conditioning regimen. **Blood Advances**, v. 6, n. 6, p. 1719-1730, 2022.

VIDAL, P.C et al. Tratamento bem sucedido de leucemia mieloide aguda recorrente após transplante com duplicação interna em tandem FLT3 usando combinação

de indução por quimioterapia, infusão de linfócitos por doador, soferanib e azacitidina. Relato de três casos; **Einstein**. 15(3):355-8, 2017.

WHITELEY, A.; PRICE, T.; CANTELLI, G.; SIPKINS, D. Leukaemia: a model metastatic disease. **Nature Reviwes Cancer**, v. 21, ed. 7, p. 461-475, 2021.

ZARYCHTA, J.; KOWALCZYK, A.; KRAWCZYK, M.; LEJMAN, M.; ZAWITKOWSKA, J. CAR-T Cells Immunotherapies for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia- Recent Advances. **Cancers**, [S.L.], v. 15, n. 11, p. 1-27, 2023.

Gease